



Оценка эффективности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в комплексной терапии гастродуоденальных эрозий и язв у больных нестабильной стенокардией

Осадчий В. А.¹, Быкова Н. И.², Долгополов И. С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия)

² ГБУЗ ТО «Городская клиническая больница № 6», (ул. Орджоникидзе, д. 36, г. Тверь, 170028, Россия)

Для цитирования: Осадчий В. А., Быкова Н. И., Долгополов И. С. Оценка эффективности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в комплексной терапии гастродуоденальных эрозий и язв у больных нестабильной стенокардией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 89–98. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-89-98

✉ Для переписки:

**Осадчий Виталий
Анатольевич**

persen71@yandex.ru

Осадчий Виталий Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии

Быкова Наталья Игоревна, врач-терапевт участковый поликлиники № 1

Долгополов Игорь Станиславович, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета

Резюме

Цель исследования. Выяснить эффективность использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в составе комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при нестабильной стенокардии (НС).

Материалы и методы. Проведено обследование 109 больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами, включавшее оценку их клинических признаков, эндоскопических особенностей и состояния желудочной секреции. В зависимости от характера лечения эрозивного или язвенного процесса пациенты были разделены на две группы. Первую составили 40 больных, которым назначалась стандартная терапия, а вторую — 69 больных, дополнительно получавших иАПФ лизиноприл в средней дозе $7,27 \pm 0,16$ мг в сутки.

Результаты. Оценкой эффективности терапии с применением иАПФ лизиноприла установлено, что в сравнении с традиционным лечением, она способствовала сокращению сроков ликвидации проявлений болевого и диспепсического синдрома, особенно у лиц с острыми эрозиями. По данным эндоскопического исследования, на фоне терапии с включением лизиноприла отмечалось ускорение процессов репарации в тканях гастродуоденальной зоны. У больных с рецидивом язвенной болезни это проявлялось меньшими, чем у лиц, получавших лечение в соответствии со стандартом, глубиной и размерами изъязвлений, сокращением периода персистенции признаков микрокровотечения и воспалительных изменений в периульцерозной зоне. У пациентов с острыми эрозиями зафиксировано, прежде всего, уменьшение количества, величины дефектов и занимаемой ими площади слизистой оболочки.

Изучение состояния желудочной секреции показало, что гастродуоденальные эрозии и язвы при НС возникали на фоне активации кислотно-пептического фактора и ослабления выработки гастромукопротеидов. После традиционного лечения, несмотря на некоторую положительную динамику, сохранялась повышенная продукция пепсиногена и резко сниженное образование защитной слизи. По завершении терапии с использованием лизиноприла наблюдалась нормализация секреции пепсиногена при некотором угнетении выработки мукополисахаридов. Кислотная продукция в обеих группах обследованных становилась сниженной, что связывалось с влиянием антисекреторных средств.

Заключение. Включение иАПФ лизиноприла в комплекс лечебных мероприятий у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами является патогенетически оправданным и клинически эффективным, поскольку способствует сокращению сроков ликвидации их проявлений, ускорению заживления дефектов и нормализации состояния желудочной секреции.

Ключевые слова: гастродуоденальные эрозии и язвы, нестабильная стенокардия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, клинические признаки, эндоскопические особенности, секторная функция желудка

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-89-98>

Efficacy of the use of angiotensin converting enzyme inhibitors in the complex therapy of gastroduodenal erosions and ulcers in patients with unstable angina

V. A. Osadchij¹, N. I. Bikova², I. S. Dolgoplov¹¹ Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (4, Sovietskaya str., Tver, 170100, Russia)² State budgetary health care institution of the Tver region City Clinical Hospital № 6, (36, Ordjenikidze str., Tver, 170028, Russia)

For citation: Osadchij V. A., Bikova N. I., Dolgoplov I. S. Efficacy of the use of angiotensin converting enzyme inhibitors in the complex therapy of gastroduodenal erosions and ulcers in patients with unstable angina. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 89–98. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-89-98

✉ *Corresponding author:*

Vitaliy A. Osadchij
persen71@yandex.ru

Vitaliy A. Osadchij, MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy
Natalia I. Bykova, general practitioner at a polyclinic, State budgetary health care institution
Igor S. Dolgoplov, MD, PhD, Head of the Department of Pediatrics, Pediatric Faculty

Summary

Purpose of the study. To find out the effectiveness of the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in the complex therapy of erosive and ulcer lesions of the stomach and duodenum in unstable angina pectoris (UA).

Materials and methods. A survey of 109 patients with UA with gastroduodenal erosions and ulcers was carried out, taking into account their clinical signs, endoscopic features and the parameters of gastric secretion. The patients were divided into two groups depending on the nature of the treatment of erosions and ulcers. The first group included 40 patients treated with standard therapy, and the second one included 69 patients who additionally received ACE inhibitor lisinopril at an average dose of 7.27 ± 0.16 mg a day.

Results. The therapy by lisinopril resulted in decreasing of pain and dyspeptic syndrome, especially in patients with acute erosions, compared with conventional treatment group. According to endoscopic examination, in patients treated with lisinopril, an acceleration of repair processes in the tissues of the gastroduodenal zone was observed. The depth and size of damages, a reduction in the period of persistence of microbleeding signs and inflammatory changes in the periulcerous zone were also less pronounced in lisinopril patient's group. In patients with acute erosions a decrease in the number and size of erosive defects of the mucous membrane was observed. The study of the parameters of gastric secretion showed that gastroduodenal erosions and ulcers in UA revealed the activation of the acid-peptic factor and a decreasing in the production of gastromucoproteins. Increased production of pepsinogen and a sharply reduced formation of protective mucus was observed in patients after conventional treatment, despite some positive dynamics. Normalization in pepsinogen secretion with some inhibition of the production of mucopolysaccharides was observed in Lisinopril treated patients at the end of therapy. Acid production in both groups was reduced, which was associated with could be provoked by an uptake of antisecretory agents.

Conclusion. The use of ACE inhibitor lisinopril in the complex therapy in patients with UA with gastroduodenal erosions and ulcers is pathogenetically justified and clinically effective. This combination helps to reduce the duration of clinical signs, accelerate the healing of defects and normalize the parameters of gastric secretion.

Keywords: gastroduodenal erosions and ulcers, unstable angina pectoris, angiotensin-converting enzyme inhibitors, clinical signs, endoscopic features, gastric secretion

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Нестабильная стенокардия (НС) считается одной из наиболее распространенных форм ишемической болезни сердца (ИБС), способствующей существенному снижению качества жизни больных и нередко являющейся предиктором для возникновения инфаркта миокарда. По данным литературы

[1–3], в 5,8–14,6% случаев при НС выявляются гастродуоденальные эрозии и язвы, которым могут сопутствовать осложнения, прежде всего, в виде развития кровотечения или перфорации. В условиях подобной коморбидности часто наблюдается заметное ухудшение состояния пациентов,

возникают затруднения при проведении диагностических и лечебных мероприятий. В первую очередь, это касается определения возможности выполнения инвазивных методов исследования, в частности эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), и использования лекарственных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегантным действием [2, 4]. Тем не менее, ряд важных вопросов, затрагивающих особенности клиники, механизмов развития, диагностики и медикаментозной терапии эрозивного и ulcerозного процесса у лиц, страдающих НС, до сих пор остаются окончательно невыясненными и нуждаются в дальнейшем детальном изучении.

Так, по мнению М. Franceschi et al. [5], изучавших клинические проявления эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК) при НС, их ведущим симптомом являются неотчетливые, тупые или тянущие боли в эпигастрии и (или) правом подреберье. Однако Л. А. Звенигородская и соавт. [6] часто наблюдали разлитые боли с локализацией одновременно в верхних отделах живота, за грудиной или прекардиальной области, напоминавшие приступ стенокардии. Б. С. Исаков и соавт. [7], V. Patel, J. Nicastro [8], напротив, считают наиболее распространенными признаками эрозивного и ulcerозного процесса диспепсические расстройства или маркеры гастродуоденального кровотечения. При этом, авторы обращают внимание на тот факт, что некоторое время они могут протекать бессимптомно и дебютировать именно проявлениями кровотечения. Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов [9], М. Franceschi et al. [5] отмечают в целом нерезкую выраженность симптомов эрозий и язв и связывают столь неяркою клиническую картину преимущественно с пожилым возрастом пациентов.

С учетом весьма неоднозначной оценки клинических признаков эрозивно-язвенных поражений желудка и ДК у лиц с нестабильным течением ИБС, в том числе и с НС, их своевременная диагностика представляется весьма проблематичной. Кроме того, у таких больных возникает целый ряд затруднений при выполнении исследований, позволяющих выяснить морфологическое и функциональное состояние гастродуоденальной зоны, таких как ЭГДС и внутрижелудочная рН-метрия. L. Seinela et al. [10], Р. Н. Tseng et al. [11] связывают это, прежде всего, с высоким риском возникновения повторных ангинозных приступов и тяжелых желудочковых нарушений сердечного ритма с последующей дестабилизацией гемодинамических показателей и угрозой летального исхода.

Остается открытым и вопрос о механизмах развития гастродуоденальных эрозий и язв при НС.

Материалы и методы

Обследовано 109 больных НС с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, которые в зависимости от характера проводимой противоязвенной терапии были разделены на 2 группы (табл. 1). В первую вошли 40 пациентов, получавших лечение в соответствии с актуальной

Т. А. Бирюкова и соавт. [12], М. Garg et al. [13] ключевую роль в их формировании отводят локальной ишемии и расстройствам микроциркуляции в тканях желудка и ДК, А. А. Monning, J. E. Prittie [14], S. C. Wu et al. [15] – нарушениям секреторной функции желудка, а Э. П. Яковенко и соавт. [16], L. A. García Rodríguez et al. [17] и ряд других авторов – использованию лекарственных средств, обладающих ulcerогенным эффектом. По мнению К. Domon et al. [18], образование дефектов может происходить под влиянием факторов патогенности и цитотоксической активности *H. pylori*.

Проведение эффективной медикаментозной терапии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у лиц с нестабильным течением ИБС также остается окончательно нерешенной проблемой. Имеются публикации [19–20 и др.] об успешном применении с этой целью антисекреторных средств, которые в период активного воздействия патогенных факторов могут снижать вероятность развития кровотечения у таких больных не менее чем на 50%. При этом ряд авторов отдает предпочтение использованию блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, а другие – применению ингибиторов протонной помпы. Л. А. Камышникова и соавт. [21] с учетом возможной этиологической роли *H. pylori* в развитии эрозивного и ulcerозного процесса при ИБС, считают обоснованным назначение эрадикационной терапии.

М. Е. Ramos-Nino et al. [22], Р. Hallersund et al. [23] сообщают о важности полноценного лечения НС и необходимости подавления избыточной активности ряда гуморальных регулирующих систем, наблюдающейся при остром коронарном синдроме. При этом, важнейшим его направлением авторы считают угнетение стимулирующих влияний ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, медиаторы которой способны запускать целый ряд местных и системных патогенетических реакций, способствующих формированию эрозий и язв. В связи с этим, одним из путей решения проблемы эффективного лечения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при НС может быть включение в комплекс терапии лекарственных средств, снижающих ее активность, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

Учитывая изложенное, в задачи настоящей работы входило выяснение клинических и эндоскопических особенностей гастродуоденальных эрозий и язв у больных НС, изучение у них состояния секреторной функции желудка и оценка эффективности использования иАПФ лизиноприла в составе комплексной терапии эрозивного и ulcerозного процесса.

версией клинических рекомендаций [Клинические рекомендации «Язвенная болезнь», одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России, 2020]. Вторую группу составили 69 больных, которым, наряду со стандартной терапией, назначался иАПФ пролонгированного действия лизиноприл.

Таблица 1.
Общая характери-
стика обследован-
ных больных
Примечание:
n – число наблю-
дений.

Показатель	Больные НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами	
	получавшие стандартное лечение (n=40)	получавшие терапию с включением иАПФ лизиноприла (n=69)
	абс. (%)	абс. (%)
Пол:		
• мужчины	24 (60,0)	39 (56,5)
• женщины	16 (40,0)	30 (43,5)
Средний возраст, лет	60,05±0,94	60,57±0,78
Вариант НС:		
• впервые возникшая стенокардия напряжения	4 (10,0)	8 (11,6)
• прогрессирующая стенокардия напряжения	36 (90,0)	61 (88,4)
Осложнения и ассоциированные формы ИБС:		
• желудочковая экстрасистолия I–II класса (по Лауну-Вольфу)	20 (50,0)	36 (52,2)
• редкая суправентрикулярная экстрасистолия	8 (20,0)	13 (18,8)
• блокада ножек пучка Гиса	6 (15,0)	6 (8,7)
• постинфарктный кардиосклероз	4 (10,0)	8 (11,6)
• хроническая сердечная недостаточность 1–2а стадии	16 (40,0)	31 (44,9)
Мягкая или умеренная артериальная гипертензия	36 (90,0)	61 (88,4)
Поражения желудка и ДК:		
• острые эрозии	28 (70,0)	45 (65,2)
• рецидив ЯБ	12 (30,0)	24 (34,8)

Диагноз НС устанавливался по классификации В. С. Гасилина, Б. А. Сидоренко (1984) в модификации Российского кардиологического общества (2020). Характер патологического процесса в гастродуоденальной зоне оценивался по результатам ЭГДС в соответствии с критериями Российского эндоскопического общества (2001).

Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДК выявлялись в ходе общеклинического и планового отсроченного эндоскопического исследования. При опросе и осмотре пациентов, в первую очередь, выяснялось наличие язвенного анамнеза, а также проявлений болевого и диспепсического синдрома. Мониторинг клинических признаков гастродуоденальных эрозий и язв осуществлялся в динамике в 1–3 и 12–14 сутки лечения. ЭГДС проводилась с применением гастроинтестинального видеоэндоскопа Olympus GIF-Q150 с видеоцентром CV-150 («Olympus Corporation», Япония). Показаниями к ее выполнению являлось выявление абдоминальных болей, диспепсических расстройств, болезненности при пальпации и перкуссии в эпигастрии. Эндоскопическое исследование во всех случаях осуществлялось по достижении стабилизации течения коронарной патологии. Критериями стабилизации состояния больных являлись: нормализация гемодинамических показателей, отсутствие приступов стенокардии в течение 5–7 суток, ишемических изменений сегмента ST-T, тяжелых латентных нарушений сердечного ритма и проводимости по данным суточного мониторинга электрокардиограммы за 2–3 суток до проведения ЭГДС. С учетом этих критериев плановое эндоскопическое исследование обычно выполнялось на 12–14 сутки стационарного лечения.

Лечение НС и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны осуществлялось в соответствии с действующей версией клинических рекомендаций [Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

электрокардиограммы», Клинические рекомендации «Язвенная болезнь», одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России, 2020]. При появлении клинических признаков эрозивно-го или язвенного процесса исключалось применение лекарственных средств, обладающих ulcerogennym действием и препаратов, потенциально опасных в плане развития желудочно-кишечного кровотечения. Для лечения гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов первой группы чаще всего применялась комбинация антисекреторных и гастроцитопротективных средств сроком на 13,37±1.04 суток в средних терапевтических дозах при стандартном режиме дозирования. Больные второй группы дополнительно получали иАПФ третьего класса лизиноприл в среднем по 7,27±0,16 мг в один утренний прием. Оптимальной считалась доза этого препарата, позволявшая нормализовать уровень артериального давления. Продолжительность лечения в условиях стационара в среднем составила 13,16±0,48 суток с рекомендациями продолжить его на амбулаторном этапе.

Секреторная функция желудка с учетом тяжести течения коронарной патологии оценивалась комплексом непрямых, беззондовых методик в сроки мониторинга клинических проявлений. Активность кислотно-пептического фактора определялась по уровню гастрин-17, пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в сыворотке крови при помощи тест-системы «Гастропанель» («Biohit», Финляндия). О характере нарушений выработки гастромукопротеидов судили по содержанию гексоз сыворотки крови, фукозы сыворотки крови и мочи.

Наличие *H. pylori* в соответствии с «VII Национальными рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*» (2021) устанавливалось с помощью двух методов исследования – цитологического и серологического. Цитологический метод заключался в микроскопии мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки

(СО), полученных во время ЭГДС из области тела, угла и антрального отдела желудка а серологический – в количественном определении антител класса Ig G к этому микроорганизму в сыворотке крови.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 19.0

с применением bootstrap варианта однофакторного дисперсионного анализа, апостериорного критерия Тьюки, парного t-критерия, критерия Уилкоксона, критерия Пирсона. В качестве пороговой статистической значимости принималась величина $P < 0,05$ (95%).

Результаты

Оценка клинических проявлений острых эрозий при НС в 1–3 суток лечения, показала (рис. 1), что в 61,6% случаев они сопровождались слабыми непродолжительными болями в эпигастральной области, чаще возникавшими независимо от приема пищи. У 85,5% пациентов наблюдались диспепсические расстройства по типу отрыжки кислым, воздухом или съеденной пищей, изжоги и (или) тошноты, появлявшиеся в основном беспричинно по несколько раз в сутки. У 74,0% обследованных зафиксирована слабая или умеренная болезненность при пальпации в эпигастрии, а у 13,7% – слабopоложительный симптом Менделя.

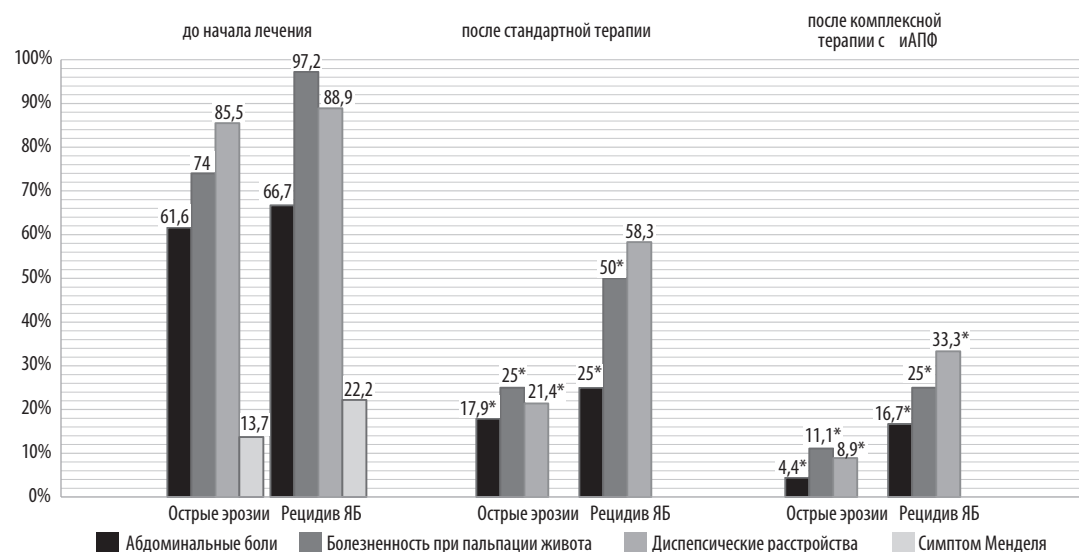
На фоне стандартной терапии клинические признаки острых эрозий у лиц с НС постепенно становились менее выраженными или исчезали. Так, боли в эпигастрии у них в среднем ликвидировались за $5,04 \pm 0,61$ суток, болезненность при пальпации в верхних отделах живота – за $5,82 \pm 0,66$ суток, а симптомы желудочной диспепсии – за $6,68 \pm 0,72$ суток. В результате на 12–14 сутки лечения неотчетливые кратковременные локальные боли в верхней части живота отмечались у 17,9% больных, а эпизодические диспепсические расстройства, чаще отрыжка съеденной пищей или воздухом и тошнота, развивавшиеся преимущественно после диетических погрешностей – у 25,0% больных. У 21,4% обследованных сохранялась слабая пальпаторная болезненность в эпигастральной области. Несмотря на нерезкую выраженность клинических проявлений, острые эрозии в эти сроки обычно имели вид множественных, мелких или средних,

плоских дефектов, нередко с серо-желтым геморрагическим налетом в дне и занимали значительные участки СО тела, антрального отдела желудка и (или) луковицы ДК.

Клинические признаки острых эрозий у пациентов, получавших патогенетически направленную терапию с включением иАПФ лизиноприла, обычно были нестойкими и исчезали в течение нескольких суток. Абдоминальные боли у них купировались в среднем за $3,11 \pm 0,59$ суток, пальпаторная болезненность в эпигастрии – за $3,80 \pm 0,47$ суток, а проявления диспепсического синдрома – за $4,44 \pm 0,33$ суток, что существенно ($P < 0,05$) меньше, чем у лиц, лечившихся в соответствии со стандартном. Неотчетливые абдоминальные боли, воспринимавшиеся как кратковременное ощущение дискомфорта в эпигастрии, на 12–14 сутки лечения выявлялись лишь в 4,4% случаев, а переходящие диспепсические расстройства, в основном в виде отрыжки воздухом или съеденной пищей – в 11,1% случаев. У 8,9% больных эти жалобы сочетались с нерезко выраженной локальной болезненностью при пальпации в эпигастральной области. По данным планового отсроченного эндоскопического исследования, острые эрозии представляли собой в основном мелкие плоские дефекты с чистым дном и признаками эпителизации по краям, небольшие скопления которых определялись преимущественно в теле или антральном отделе желудка.

Рецидив язвенной болезни (ЯБ) при НС в 1–3 суток лечения обычно проявлялся умеренными затяжными болями в эпигастрии и (или) правом

Рисунок 1
Частота выявления клинических признаков гастродуоденальных эрозий и язв у больных НС в различные сроки лечения



подреберье (66,7%). Болевые ощущения приблизительно с одинаковой частотой появлялись через 1,5–2 часа после приема пищи (поздние), через несколько часов после приема пищи (голодные) или независимо от него. У 88,9% пациентов им сопутствовали упорные, рецидивирующие диспепсические расстройства, прежде всего изжога, отрыжка кислым, воздухом или съеденной пищей и тошнота. Реже появлялись жалобы на однократную рвоту съеденной пищей, в большинстве случаев приносящую облегчение. При осмотре у 97,2% больных зафиксирована преимущественно умеренная пальпаторная болезненность в верхних отделах живота, а у 22,2% больных – слабо- или умеренно выраженный симптом Менделя.

Частота возникновения и выраженность клинических признаков ulcerозного процесса у лиц, получавших стандартную противоязвенную терапию, в динамике отчетливо уменьшились. Тем не менее, по завершении ее стационарного этапа, на 12–14 сутки лечения чаще слабые локальные непродолжительные абдоминальные боли, терявшие суточный ритм, присущий антро-дуоденальной локализации язв, определялись в 25,0% случаев. У 58,3% пациентов сохранялись жалобы на повторяющуюся изжогу, отрыжку воздухом или съеденной пищей, появлявшиеся после переизбытка, при резком изменении положения тела или при глубокой пальпации живота. Нерезко выраженная пальпаторная болезненность в эпигастрии определялась у 50,0% обследованных. Боли в животе на фоне традиционной терапии ликвидировались в среднем за $9,17 \pm 0,64$ суток, проявления диспепсического синдрома – за $10,33 \pm 0,66$ суток, а болезненность при пальпации живота – за $10,00 \pm 1,05$ суток.

Рецидиву ЯБ в этот период, как правило, соответствовали одиночные плоские или глубокие изъязвления луковицы ДК средней величины округлой или щелевидной формы с плотными фибринозными или фибринозно-геморрагическими наложениями в дне и нерезко выраженными фиброзными изменениями по краям. СО перидуоденальной зоны обычно представлялась умеренно отечной, гиперемизированной и была покрыта множеством мелких эрозий нередко с признаками эпителизации. У всех обследованных в антральном отделе желудка и (или) луковице ДК выявлялись серо-белые линейные или звездчатые рубцы, как следствие перенесенных ранее рецидивов ЯБ. В 75,0% случаев они вызывали деформацию стенки пораженного органа.

В группе больных, получавших комплексную терапию с использованием иАПФ лизиноприла, по результатам общеклинического и эндоскопического исследования, наблюдалась более значимая положительная динамика проявлений ulcerозного процесса. По завершении ее стационарного этапа на 12–14 сутки лечения неотчетливые кратковременные локальные боли в эпигастрии, появлявшиеся в основном независимо от приема пищи сохранялись в 16,7% случаев. У 33,3% пациентов выявлялась эпизодическая изжога и отрыжка воздухом или съеденной пищей, а у 25,0% – нерезко выраженная болезненность при пальпации в верхней части живота. Абдоминальные боли у лиц, принимавших

лизиноприл, исчезали в среднем за $7,08 \pm 1,26$ суток, а признаки желудочной диспепсии – за $8,29 \pm 1,31$ суток, что несколько ($P > 0,1$) быстрее, чем у больных, которым назначалось стандартное лечение. Однако, пальпаторная болезненность в эпигастрии ($8,46 \pm 0,63$ суток) в обеих группах обследованных купировалась в близкие сроки.

По данным эндоскопического исследования, язвы в этот период обычно имели вид одиночных, плоских дефектов тканей луковицы ДК небольших или средних размеров, щелевидной, звездчатой или полигональной формы. В 58,3% случаев они представлялись чистыми, отчасти выполненными грануляциями, а в 41,7% случаев были прикрыты плотными наложениями серого или серо-желтого цвета. В перидуоденальной зоне отмечалась небольшая отечность, неяркая гиперемия СО и единичные мелкие эпителизирующиеся эрозии. Вблизи от изъязвлений и (или) в некотором удалении от них определялись линейные или звездчатые белые рубцы, в большинстве случаев (75,0%) способствовавшие развитию рубцовой деформации стенки желудка или луковицы ДК.

Изучением состояния секреторной функции желудка (табл. 2) установлено, что у больных с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, ассоциированными с НС, в 1–3 сутки лечения отмечалось усиление продукции хлористо-водородной кислоты и пепсиногена. Это отражалось существенным ($P < 0,01$) повышением содержания пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в сыворотке крови в сочетании со значительным ($P < 0,05$) уменьшением уровня базального гастрина-17. Повышению активности кислотно-пептического фактора сопутствовало ослабление выработки защитной слизи, проявлявшееся отчетливым ($P < 0,05$) снижением содержания гексоз сыворотки крови, фукозы сыворотки крови и экскреции фукозы мочи.

На 12–14 сутки лечения у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами, получавшими стандартную терапию, отмечалось резкое ($P < 0,001$) угнетение кислотной продукции, что связывалось с наличием в ее составе антисекреторных средств. Образование фракций пепсиногена в динамике несколько ($P > 0,1$) снизилось, но по-прежнему заметно ($P < 0,05$) превышало величину нормативных показателей. В этот период также намечалась тенденция к нормализации секреции гастромукопротеидов, характеризовавшаяся, прежде всего, существенным ($P < 0,01$) повышением экскреции фукозы мочи. Однако у большинства пациентов вновь констатируется ее некоторое ослабление.

В группе обследованных, которым назначалась патогенетически направленная терапия с включением иАПФ лизиноприла, выработка пепсиногена и гексоз сыворотки крови, являющихся компонентами слизисто-бикарбонатного барьера, на 12–14 сутки лечения нормализовалась. Тем не менее, по величине среднего содержания фукозы сыворотки крови и мочи образование гастромукопротеидов оставалось несколько ($P > 0,1$) сниженным. Такие изменения сопровождались значимым ($P < 0,001$) подавлением кислотной продукции на фоне использования блокаторов кислой желудочной секреции.

Таблица 2
Показатели секреторной функции желудка у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами в различные сроки лечения
Примечание:
Р – уровень статистической значимости по сравнению со здоровыми;
Р₁ – с больными НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами до начала лечения;
* – Р<0,05 по сравнению с показателями у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами, получавших стандартное лечение, n – число наблюдений.

Показатели желудочной секреции	Здоровые (n=10)	Больные НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами							
		до начала суток лечения (n=47)	Р	на 12–14 сутки лечения					
				получавшие стандартное лечение (n=18)	Р	Р ₁	получавшие терапию с включением иАПФ лизиноприла (n=29)	Р	Р ₁
Гастрин-17; пмоль/л	3,63 ±0,80	1,68 ±0,54	<0,05	26,34 ±0,69	<0,001	<0,001	21,02 ±2,19 *	<0,001	<0,001
Пепсиноген-1; мкг/л	78,71 ±1,73	140,85 ±17,87	<0,01	103,93 ±2,63	<0,001	<0,05	72,83 ±11,49 *	>0,2	<0,001
Пепсиноген-2; мкг/л	9,82 ±2,14	17,08 ±1,27	<0,01	14,78 ±1,01	<0,05	>0,1	7,47 ±1,98 *	>0,2	<0,001
Гексозы сыворотки крови, мг/л	1620,0 ±36,20	1453,1 ±64,37	<0,05	1514,7 ±55,26	>0,1	>0,2	1609,4 ±57,50	>0,2	>0,05
Фукоза сыворотки крови, мг/л	148,02 ±4,91	133,02 ±4,13	<0,05	134,78 ±6,33	>0,1	>0,2	139,41 ±2,05	>0,1	>0,1
Фукоза мочи, мг/сутки	50,70 ±1,38	40,28 ±1,47	<0,001	46,33 ±1,16	<0,05	<0,01	48,07 ±1,18	>0,1	<0,001

Таблица 3
Признаки наличия *H. pylori* у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами
Примечание:
различия выборочных средних в группах статистически не значимы, n – число наблюдений.

Признаки наличия <i>H. pylori</i>	Здоровые (n=12)	Больные НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами	
		получавшие стандартное лечение (n=40)	получавшие терапию с включением иАПФ лизиноприла (n=69)
Обсемененность СО желудка, число микробных тел в поле зрения	8,33±1,06	10,62±0,66	10,33±0,46
Содержание антител класса Ig G, ЕД/мл	0,51±0,044	0,46±0,029	0,49±0,02

Признаки инфицирования *H. pylori* определялись у 72,5% больных НС с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, получавших лечение в соответствии со стандартом и у 79,7% больных, которым дополнительно назначался иАПФ лизиноприл. Степень контаминации СО желудка этим микроорганизмом во всех случаях

была низкой, а результаты количественного теста на определение специфических антител класса Ig G – отрицательными, что отражалось и при расчете средней величины изучаемых показателей (табл. 3). Представленные данные исключали его значимую патогенетическую роль в развитии гастродуоденальных эрозий и язв при НС.

Обсуждение

Комплексный анализ полученных данных показал, что острые эрозии у больных НС проявлялись слабыми непродолжительными болями в эпигастрии и признаками желудочной диспепсии. Клиника рецидива ЯБ определялась стойкими разлитыми болями в верхних отделах живота, имевшими суточный ритм, характерный для антродуоденальной локализации язв и упорными диспепсическими расстройствами, присущими синдрому ацидоза. Схожие клинические признаки гастродуоденальных эрозий и язв в условиях коморбидности с нестабильным течением ИБС, в том числе и с НС, наблюдали и другие авторы [5, 7 и др.]. Возникновение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при НС сопровождалось нарушениями секреторной функции желудка по типу повышения активности кислотно-пептического фактора и ослабления

резистентности слизи-бикарбонатного барьера. М. S. Franceschi et al. [5], С. Wu et al. [15] также полагают, что кислотная продукция и протеолитическая активность желудочного сока у таких больных в результате активации целого ряда гуморальных регулирующих систем должны повышаться. Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов [9] акцентируют внимание на обычно пожилом возрасте пациентов и не исключают возможности снижения выработки хлористо-водородной кислоты и пепсиногена на фоне выраженных сопутствующих атрофических изменений СО желудка. Оценка эффективности проводимой терапии показала, что в группе пациентов, получавших ее в соответствии со стандартом, клинические признаки эрозивного и ulcerозного процесса постепенно становились менее выраженными или исчезали. В результате этого по завершении стационарного

этапа лечения неотчетливые проявления абдоминального болевого синдрома отмечались у 21,4% обследованных, а диспепсического – у 25,0% обследованных с острыми эрозиями. При рецидиве ЯБ в 25,0% случаев сохранялись слабые локальные боли в эпигастральной области, в 58,3% случаев – симптомы желудочной диспепсии, чаще повторяющаяся отрыжка или изжога и в 50,0% случаев – нерезко выраженная болезненность при пальпации в эпигастрии. Эндоскопически острые эрозии в эти сроки визуализировались как множественные плоские дефекты тканей, нередко достигавшие средних размеров и занимавшие значительные участки СО тела, антрального отдела желудка и (или) луковицы ДК. Рецидиву ЯБ обычно соответствовали одиночные, глубокие или плоские язвы луковицы ДК средней величины часто с геморрагическим компонентом и начальным краевым фиброзом. Нарушения желудочной секреции характеризовались усилением выработки пепсиногена, подавлением образования компонентов защитной слизи и резким угнетением кислотной продукции под влиянием антисекреторных препаратов.

У больных, которым в комплекс терапии дополнительно включался иАПФ лизиноприл, наблюдалась более выраженная положительная динамика клинических признаков эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, что, прежде всего, выражалось в заметном сокращении сроков их ликвидации. В результате к моменту завершения лечения в условиях стационара боли по типу кратковременного ощущения дискомфорта в эпигастрии зафиксированы лишь у 4,4% пациентов, а преходящие диспепсические расстройства – у 11,1% пациентов с острыми эрозиями. У лиц с рецидивом ЯБ неотчетливые локальные боли в эпигастрии в эти сроки определялись в 16,7% случаев, эпизодические проявления желудочной диспепсии – в 33,3% случаев, а слабая пальпаторная болезненность в эпигастральной области – в 25,0% случаев. Острые эрозии, по данным эндоскопического исследования, обычно представляли собой единичные мелкие плоские дефекты тканей, небольшие скопления которых выявлялись в теле или антральном отделе желудка. Язвы при рецидиве ЯБ имели вид одиночных плоских дефектов тканей луковицы ДК небольших или средних размеров, нередко отчасти выполненных грануляциями. Кислотная продукция в процессе лечения стала резко сниженной, а секреция пепсиногена – нормальной. Эти изменения сопровождалась некоторым ослаблением выработки гастромукопротеидов.

Касаясь возможных механизмов, позволяющих иАПФ лизиноприлу, проявлять клиническую эффективность при лечении гастродуоденальных

эрозий и язв у больных НС, P. Hallersund et al. [23], T. Verano-Braga et al. [24] и ряд других авторов подчеркивает, что в первую очередь, он способствует угнетению выработки основного активного медиатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ангиотензина-2, вызывающего развитие нарушений терминального кровотока, в том числе и в тканях гастродуоденальной зоны. P. Bertolino et al. [25], P.R. Lev et al. [26] не исключают ингибирующего влияния этого препарата и на другие ее компоненты, в частности ангиопоэтин-2 и пептиды семейства TGF- β , которые могут оказывать комплексное неблагоприятное воздействие на состояние микроваскулярной сети, гемостаза, метаболические и репаративные процессы. Так, при повышении продукции ангиопоэтина-2 отмечается нарушение ангиогенеза с образованием артериовенозных мальформаций. При чрезмерном образовании цитокинов TGF- β происходит усиление агрегации тромбоцитов и повышение вязкости крови, ускорение атерогенеза и появление трофических расстройств, индукция апоптоза, прежде всего, специфических клеточных элементов и замещение их фиброзной тканью на фоне усиления функциональной активности фибробластов. Кроме того, известно, что иАПФ присуще системное гипотензивное, антиишемическое, антиатерогенное и антиоксидантное действие. При курсовом лечении они приводят к регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка, мышечной оболочки артериол и артерий, нормализации активности симпатно-адреналовой системы и состояния водно-электролитного обмена [24, 27 и др.]. При наличии таких свойств, препараты этой группы могут рассматриваться не только в качестве эффективного средства лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и ДК у больных НС, но и позволяют стабилизировать течение стенокардии и нередко сопутствующей ей лабильной артериальной гипертензии и тем самым предотвращать развитие эрозивного и ulcerозного процесса.

Таким образом, включение иАПФ лизиноприла в комплекс терапии гастродуоденальных эрозий и язв при НС способствует ускорению ликвидации их клинических признаков, сокращению сроков заживления и нормализации состояния секреторной функции желудка, нарушения которой имеют важное значение в возникновении и персистенции эрозивного и ulcerозного процесса. Тем не менее, ряд вопросов, в первую очередь, касающихся влияния таких препаратов на другие механизмы развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и особенности течения фоновой острой коронарной патологии требуют дальнейшего детального изучения.

Литература | References

1. Osadchyi V.A., Sergeev A.N., Rasskazova Yu.V., Bukanova T. Yu. Gastroduodenal ulcers and erosions associated with unstable angina: clinical and morphological features and the role of pathophysiological factors in their development. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 97(5): 34–39. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2012-5-34-39.

- Осадчий В. А., Сергеев А. Н., Рассказова Ю. В., Буканова Т. Ю. Клинико-морфологические особенности гастродуоденальных эрозий и язв, ассоциированных с нестабильной стенокардией и значение физиологических нарушений в их генезе. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 97(5): 34–39. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2012-5-34-39.

2. Pavlov O. N. Results of endoscopic inspection of upper digestive tract of IHD patients. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2010; (11): 23–28. (In Russ.)
Павлов О. Н. Результаты эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта больных ишемической болезнью сердца. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; (11): 23–28.
3. Chang C. F., Chien W. C., Chung C. H., et al. The Clinical dilemma of esophagogastroduodenoscopy for gastrointestinal bleeding in cardiovascular disease patients: A Nationwide-based retrospective study. *J. Clin. Med.* 2022; 11(13): 37–65. doi: 10.3390/jcm11133765.
4. Go J. T., Vaughan-Sarrazin M., Auerbach A., et al. Do hospitalists affect clinical outcomes and efficiency for patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage (UGIH)? *J. Hosp. Med.* 2010; 5(3): 133–139. doi: 10.1002/jhm.612.
5. Franceschi M., Di Mario F., Leandro G., et al. Acid-related disorders in the elderly. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2009; 23(6): 839–848. doi: 10.1016/j.bpg.2009.10.004.
6. L. A. Zvenigorodskaya, E. Y. Bondarenko, I. A. Morozov, B. Z. Chikunova. Peptic ulcer disease in the elderly: clinical features and significance of *H. pylori*. *Russian Medical Journal*. 2006; 1: 1–4. (In Russ.)
Звенигородская Л. А., Бондаренко Е. Ю., Морозов И. А., Чикунова Б. З. Клинические особенности и роль *H. pylori* у пожилых больных с язвенной болезнью. *Русский медицинский журнал*. 2006; 1: 1–4. (In Russ.)
7. Iskakov B. S., Kalykov A. B., Mukanova G. K., et al. Clinical and endoscopic characteristics of NSAID-gastropathy in patients with coronary heart disease. *Bulletin of the Kazakh State Medical University*. 2013; 4 (1): 258–261. (In Russ.)
Искаков Б. С., Калыков А. Б., Муканова Г. К., и соавт. Клинические и эндоскопические характеристики НПВП-гастропатии у больных с ишемической болезнью сердца. *Вестник Казанского гос. мед. университета*. 2013; 4 (1): 258–261. (In Russ.)
8. Patel V., Nicastro J. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2020; 33(1): 42–44. doi: 10.1055/s-0039-1695037.
9. Lazebnik, L. B., Drozdov V. N. Diseases of the digestive organs in the elderly Moscow. Anacharsis, 2003. 208 p. (In Russ.) ISBN: 5–901352–23–8.
Лазебник, Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых М.: Анахарсис, 2003. 208 с. (In Russ.) ISBN: 5–901352–23–8.
10. Seinälä L., Reinikainen P., Ahvenainen J. Effect of upper gastrointestinal endoscopy on cardiopulmonary changes in very old patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2003; 37(1): 25–32. doi: 10.1016/s0167-4943(03)00002-5.
11. Tseng P. H., Liou J. M., Lee Y. C. Emergency endoscopy for upper gastrointestinal bleeding in patients with coronary artery disease. *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27(7): 802–809. doi: 10.1016/j.ajem.2008.06.018.
12. Biryukova T. A., Savel'eva T. V., Pimenov L. T. Peptic ulcer in elderly and senile patients associated with atherosclerotic pathology of cardiovascular system. *Kazan Medical Journal*. 2006; 87(6): 443–445. (In Russ.)
Бирюкова Т. А., Савельева Т. В., Пименов Л. Т. Язвенная болезнь у лиц пожилого и старческого возраста, сочетающаяся с атеросклеротической патологией сердечно-сосудистой системы. *Казанский медицинский журнал*. 2006; 87(6): 443–445. (In Russ.)
13. Garg M., Angus P. W., Burrell L. M., et al. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35(4): 414–428. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04971.x.
14. Monnig A. A., Prittie J. E. A review of stress-related mucosal disease. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)*. 2011; 21(5): 484–495. doi: 10.1111/j.1476-4431.2011.00680.x.
15. Wu S. C., Fang C. W., Chen W. T., Muo C. H. Acid-reducing vagotomy is associated with reduced risk of subsequent ischemic heart disease in complicated peptic ulcer: An Asian population study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): 5651. doi: 10.1097/MD.00000000000005651.
16. Yakovenko E. P., Krasnolobova L. P., Yakovenko A. V., et al. Effect of acetylsalicylic acid formulations on morphofunctional status of gastric mucosa in elderly cardiac patients. *Heart*. 2013; 3: 145–150. (In Russ.)
Яковенко Э. П., Краснолюбова Л. П., Яковенко А. В., и соавт. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013; 3: 145–150. (In Russ.)
17. García Rodríguez L. A., Martín-Pérez M., Hennekens C. H., et al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: A Systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0160046. doi: 10.1371/journal.pone.0160046.
18. Domon K., Hirano N., Otsuka T. Clinical evaluation of hemorrhagic gastroduodenal ulcer in the elderly: is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for hemorrhage? *Dig. Endosc.* 2012; 24(5): 319–324. doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01245.x.
19. Osadchiy V. A., Bukanova T. Yu., Bykova N. I. Acute gastroduodenal erosions in patients with coronary artery disease and chronic heart failure: clinical and endoscopic features and the role of microcirculatory and gastric secretion disorders in their development. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2018; 151(3): 28–33. (In Russ.)
Осадчий В. А., Буканова Т. Ю., Быкова Н. И. Острые gastroduodenальные эрозии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью: клинко-эндоскопические особенности и значение нарушений микроциркуляции и функций желудка в их развитии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 151(3): 28–33. (In Russ.)
20. Alshamsi F., Belley-Cote E., Cook D., et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care*. 2016; 20(1): 120–126. doi: 10.1186/s13054-016-1305-6.
21. Kamyshnikova L. A., Efremova O. A., Huseynli E. G. Modern review: *H. pylori* and the risk of coronary heart disease. *Scientific result. Medicine and Pharmacy*. 2016; 2(3): 3–10. (In Russ.) doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-3-10.
Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Гусейнли Э. Г. Современный обзор: *H. pylori* и риск развития

- ишемической болезни сердца. Научный результат. Медицина и фармация. 2016; 2(3): 3–10. (In Russ.) doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-3-10.
22. Ramos-Nino M.E., Maclean C. D., Littenberg B. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and comorbidity in diabetes: results from the Vermont diabetes information system. *BMC Endocr. Disord.* 2008; 8: 17–23. doi: 10.1186/1472-6823-8-17.
23. Hallersund P., Elfvin A., Helander H. F., Fändriks L. The expression of renin-angiotensin system components in the human gastric mucosa. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; 12(1): 54–64. doi: 10.1177/1470320310379066.
24. Verano-Braga T., Martins A. L.V., Motta-Santos D., et al. ACE2 in the renin-angiotensin system. *Clin. Sci. (Lond).* 2020; 134(23): 3063–3078. doi: 10.1042/CS20200478.
25. Bertolino P., Deckers M., Lebrin F., ten Dijke P. Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders. *Chest.* 2005; 128(6): 585–590. doi: 10.1378/chest.128.6_suppl.585.
26. Lev P.R., Salim J. P., Marta R. F., et al. Platelets possess functional TGF-beta receptors and Smad2 protein. *Platelets.* 2007; 18 (1): 35–42. doi: 10.1080/09537100600800743.
27. Lazebnik L.B., Mikheeva O. M., Komissarenko I. A. Lisinopril in arterial hypertension treatment with patients with digestive apparatus pathology. *Lvrach.ru* 2012; 7: (In Russ.)
- Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Комиссаренко И. А. Лизиноприл при лечении артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения. *Lvrach.ru* 2012: 7: